

English Abstract of **DE 19724230 (C1)**

A radioactive stent consisting of a non-radioactive stent base surface-coated with a radioactive isotope (A), the new feature is that an adhesion promoter (B) is applied to the base for attachment of (A).

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 197 24 230 C 1

⑪ Int. CL⁵
A 61 M 36/12
A 61 F 2/04
A 61 L 29/00

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Innere Priorität:
197 18 340. 9 30. 04. 97
⑬ Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑭ Aktenzeichen: 197 24 230.8-33
⑮ Anmeldetag: 3. 6. 97
⑯ Offenlegungstag: –
⑯ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 26. 11. 98
⑮ Erfinder:
Dinkelborg, Ludger, Dr., 13585 Berlin, DE; Hilger,
Christoph-Stephan, Dr., 13353 Berlin, DE; Blume,
Friedhelm, Dr., 13505 Berlin, DE; Platzek, Johannes,
Dr., 12621 Berlin, DE; Niedballa, Ulrich, Dr., 14195
Berlin, DE; Miklautz, Heribert, Dr., 12203 Berlin, DE;
Speck, Ulrich, Prof., 13465 Berlin, DE
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 43 15 002 C1
US 54 84 384
US 53 02 168
US 52 13 561
US 51 76 617
EP 06 79 372 A2
EP 05 39 165 A1
EP 4 33 011 A1
WO 94 26 205

④ Radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe
⑤ Die Erfindung betrifft mittels Haftvermittlern oberflächlich radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

DE 197 24 230 C 1

DE 197 24 230 C 1

DE 197 24 230 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft radioaktive Stents gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs. Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

5

Stand der Technik

Radioaktive Stents sind Stand der Technik (EP 0433011 A1, WO 94/26205, US 5176617). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gurgeliger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Oosphagus-, Trachea-, Gallengangstein). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluß (z. B.: Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt. Derartige radioaktive Stents können beispielsweise durch Aktivierung eines nichtradioaktiven Stents mittels Bestrahlung mit Protonen oder Deuteronen aus einem Zyklotron hergestellt werden (WO 94/26205).

10 15 Es besteht nun das Problem, daß einerseits am Ort der Anwendung der Stents in der Regel kein Zyklotron verfügbar ist um eine Aktivierung der Stents vorzunehmen und andererseits der aktivierte Stent aufgrund der z. T. kurzen Halbwertszeit der aktivierten Isotope und aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig lager- und transportierbar ist.

Aus der US-Patentschrift 5,176,617 ist ein Stent bekannt, der aus einem nichtradioaktiven Grundkörper besteht und an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist. Es wird nicht im Detail offenbart, wie ein solcher Stent 20 hergestellt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron aktiviert werden können. Insbesondere ist es Aufgabe der Erfindung Stents zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron mit einem vorher ausgewählten radioaktiven Isotop beschichtet werden können.

25

Beschreibung der Erfinlung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfundungsgemäß dadurch gelöst, daß das radioaktive Isotop mittels eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

Die erfundungsgemäß Vorrichtung besteht somit aus dem metallischen Grundkörper des Stents, aus einem Haftvermittler auf der Oberfläche des Stents und einem daran haftenden radioaktiven Isotop.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantate verwendet werden, z. B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

Als Haftvermittler kommen Peptide, Fette oder Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner zum Einsatz.

35 So ist es beispielsweise möglich modifizierte Polyurethane zu verwenden, die ihrerseits Komplexbildner enthalten. Als Haftvermittler können aber auch Peptide verwendet werden, die einerseits einen Komplexbildner tragen und andererseits spezifisch an das Metall des Stents binden. Beispiele für diese Verbindungen sind markierte Endothelin-derivate, wie sie z. B. in EP 606683 A2, DE 44 25 778 A1, DE 43 37 600 A1, DE 43 37 599 A1 und DE 196 52 374 A1 beschrieben sind (z. B. Tc-99m-Asp-Gly-Gly-Cys-Phe-(Dr-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp).

40 Als Haftvermittler können auch Fette verwendet werden, die einen Komplexbildner tragen. Beispiele hierfür sind die lipophile Reste tragenden Komplexbildner, die in DE 43 40 809 A1, EP 450742 A1, EP 438206 A1, EP 413405 A1 oder WO 96/26182 genannt sind.

Darüber hinaus kann als Haftvermittler auch Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner verwendet werden. Es ist bekannt, daß thiolgruppenhaltige Verbindungen eine erhebliche Affinität zu goldbeschichteten

45 Oberflächen zeigen (H. Schönherr et al. J. Am. Chem. Soc. 118 (1996), 13051-13057).

Überraschenderweise ist auf der Oberfläche des Stents befindliches elementares Gold in der Lage auch spezifisch Komplexbildner zu fixieren, sofern sie Thiolgruppen aufweisen. Die Komplexbildner fixieren ihrerseits die radioaktiven Isotope.

Komplexbildner im Sinne dieses Dokumentes sind z. B. DTPA, DOTA, DO3A, EDTA, TITH, MAG₂-Amide, 50 MAG₃-Amide und deren Derivate.

Als radioaktive Isotope können die radioaktiven Isotope der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, La, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sc, Sm, Tb, Te oder Y verwendet werden.

Die Erfinlung betrifft daher radioaktive Stents mit einem nichtradioaktiven Stentgrundkörper, der an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß auf dem Stentgrundkörper 55 zur Fixierung des radioaktiven Isotops ein Haftvermittler angeordnet ist.

Die erfundungsgemäß Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1. Peptid als Haftvermittler
 - 1.1 Zunächst wird ein Peptid ausgewählt, das seinerseits in der Lage ist, Schwermetallionen zu komplexieren. Dieses wird durch Umsetzung mit dem radioaktiven Isotop (z. B. ¹⁸⁶Re oder ¹⁸⁸Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel aktiviert.
 - Das radioaktiv markierte Peptid wird in einem Lösungsmittel (z. B. Wasser, Phosphatpuffer) gelöst und der Stent in die Peptidlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Peptidlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.
- 60 1.2 In einer Variante des Verfahrens wird der unbeschichtete Stent zunächst mit dem nichtaktivierten Peptid beschichtet. Der so beschichtete Stent wird dann in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Metall (z. B. ¹⁸⁶Re oder ¹⁸⁸Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel (z. B. SnCl₂) enthält und somit mit diesem Isotop beladen. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

2. Fett als Haftvermittler

2.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst mit einer lipophilen Verbindung (z. B. 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure, WO 96/26182) als Haftvermittler beschichtet. Diese lipophile Verbindung trägt einen DTPA-Rest als Komplexbildner. Der Stent kann direkt in die Verbindung oder eine Lösung davon getauft werden. Nach Beschichtung des Stents mit der Verbindung wird er mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{99}\text{YCl}_3$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

5

2.2 In einer Variante dieses Verfahrens erfolgt die Beschichtung des Stents zweistufig. Dazu wird zunächst der Stent mit einer lipophilen Verbindung behandelt, welche Aminogruppen trägt. Anschließend werden die Aminogruppen mit DTPA-Monohydrat umgesetzt, wie es in der Literatur beschrieben ist. Der Stent weist nun eine Beschichtung auf, die Komplexbildner (hier: DTPA) trägt. Der derartig beschichtete Stent wird anschließend mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{99}\text{YCl}_3$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

10

3. Gold/thiolgruppenhaltiger Komplexbildner als Haftvermittler

3.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst elektrochemisch (durch innere Elektrolyse, Zementation) mit elementarem Gold beschichtet. Der goldbeschichtete Stent wird dann in eine wässrige Lösung eines thiolgruppenhaltigen Komplexbildners (z. B. N,N-dimethyl-2-(3,5,11,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazaacyclodecan-8-yl)-ethylanin oder das Kopplungsprodukt von 11-Amino-undecyl-1-thiol mit DTPA-Bis-Anhydrid) gerautet. Der thiolgruppenhaltige Komplexbildner haftet an dem goldbeschichteten Stent. Der derart vorbereitete Stent wird nun mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{67}\text{CuSO}_4$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig. Der Komplexbildner kann auf der Oberfläche des Stents synthetisiert werden. Es ist möglich zunächst nur einen Baustein des Komplexbildners auf den goldbeschichteten Stent aufzutragen und diesen Baustein dann mit weiteren Teileinheiten zu kuppeln. Diese Vorgehensweise ist detailliert in den Beispielen beschrieben.

15

3.2 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, der seitenseitig bereits ein radioaktives Isotop komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

20

3.3 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Verbindung versetzt, die ihrerseits ^{35}S enthält. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

25

3.4 In einer weiteren Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, wobei die Thiolgruppe mit ^{35}S markiert ist und der Komplexbildner bereits ein radioaktives Isotop (z. B. ^{67}Cu) komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

30

Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung sollen für radioaktive Isotope die Schreibweisen $^{m\text{n}}\text{X}$ und X-nn (X: Elementsymbol; nn: Massenzahl) als synonym gelten (Beispiel: ^{110}Ag entspricht Ag-110).

35

Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0–100°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Haftvermittler können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Haftvermittler Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwäßrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden. Die Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ^{55}Co mit ^{51}Fe , ^{35}S mit ^{67}Cu oder ^{99}Mo mit ^{57}Co).

40

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

45

Die erfundsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Stents können durch die offenen Barrien problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Die erfundsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich. Wie im Tiernmodell gezeigt werden konnte wird die Restenose nach Ballondilatation durch Implantation der erfundsgemäßen Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfundsgemäßen Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen (nichtradioaktiven) Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösung tauchen muß.

50

Ausführungsbeispiele:

55

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1a

60

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan

50 mg 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.82 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

65

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 1b

In-111-Markierung eines mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktor-Stents

5 Ein wie unter Beispiel 1a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 x mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.49 MBq In-111.

10

Beispiel 1c

Y-90-Markierung eines mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktor-Stents

15 Ein wie unter Beispiel 1a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 x mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.12 MBq Y-90.

Beispiel 2a

25 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Y-90-Komplex

50 mg 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhält man das Reaktionsgemisch für 10 min unter Rückfluß. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

Beispiel 2b

35 Y-90-Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Y-90-Komplex des 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan

In 900 µl der unter Beispiel 2a hergestellten Lösung des 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Y-90-Kouplexes wird ein Wiktor-Stent (22.89 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3 x mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0.98 MBq Y-90.

Beispiel 3a

45 N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

3.57 g (10 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden zusammen mit 4.05 g (40 mmol) Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.42 g (20 mmol) Undecylamin, gelöst in 50 ml absolutem Dichlormethan, zum Reaktionsgemisch. Der Reaktionsansatz wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Feinvakuum eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 100 ml Dimethylformamid gelöst und jeweils im Feinvakuum eingedampft. Das schaumige Reaktionsprodukt wird mit 50 ml absolutem Diethylether übergossen und über Nacht verrührt. Man filtriert und trocknet im Feinvakuum. Ausbeute: 6.3 g (90%), weißes Pulver.

55

Elementaranalyse:	Ber.:	C 61.77	H 9.94	N 10.01	O 18.86
	Gef.:	C 61.52	H 9.63	N 9.91	O

60

Beispiel 3b

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

65 50 mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (hergestellt nach Beispiel 3a) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.93 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 3c

In-111-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 3b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Indium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 x mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1,34 MBq In-111.

5

Beispiel 3d

Y-90-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 3b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 1 Min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3 x mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1,11 MBq Y-90.

10

Beispiel 4a

N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid, Y-90-Komplex

50 mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (Beispiel 4a) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10 min auf 60°C. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

25

Beispiel 4b

Y-90-Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids

30

In 900 µl der unter Beispiel 4a hergestellten Lösung des Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids wird ein Wiktor-Stent (22,87 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3 x mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0,99 MBq Y-90.

35

Beispiel 5a

40

N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3,63 g (10 mmol) N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-glycin-Nhydroxysuccinimidester und 1,71 g (10 mmol) Undecylamin werden in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man führt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2 x mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1x mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95 : 5) gereinigt.

45

Ausbeute: 3,8 g (90,6%), weißes Pulver.

50

Elementaranalyse:	Ber.:	C 65.84	H 8.89	N 10.01	O 15.25
	Gef.:	C 65.71	H 9.02	N 10.10	O

55

Beispiel 5b

60

Glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3 g (7,15 mmol) N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5a) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 300 mg Palladium auf Kohle (10%-ig) hydratiert man 2 h bei Raumtemperatur (1 atm Wasserstoff). Es wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Amin wird ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

65

Ausbeute: 1,92 g (94,1%), weißer Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.: C 63.12	H 10.95	N 14.72	O 11.21
	Gef.: C 63.03	H 11.04	N 14.57	O

5

Beispiel 5c

N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

10

285.4 mg (1 mmol) Glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5b) und 231.2 mg (1 mmol) S-Acetyl-mercapto-essigsäure-N-hydroxy-succinimidester werden zusammen in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man röhrt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2 x mit 5 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1 x mit 5 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 93 : 7) gereinigt. Ausbeute: 362 mg (90.1%), weißes Pulver.

20

EA:	Ber.: C 56.83	H 8.79	N 10.46	O 15.94	S 7.98
	Gef.: C 56.67	H 8.93	N 10.18	O	S 7.72

25

Beispiel 5d

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

201 mg (0.5 mmol) N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5c) werden in 15 ml absolutem Ethanol gelöst. Man sättigt mit Argon und leitet für 30 min einen Ammoniak-Strom durch die Lösung. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird 1 x mit 2%-iger wäßriger Citronensäure geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9 : 1). Ausbeute: 153 mg (85.1%), weißes Pulver.

35

EA:	Ber.: C 56.79	H 9.25	N 11.69	O 13.35	S 8.92
	Gef.: C 56.67	H 9.43	N 11.48	O	S 8.71

40

Beispiel 5e

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

50 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5d) werden in 1 ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.89 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2 ml Wasser hinzu und inkubiert 15 min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

Beispiel 5f

50 Re-186-Markierung eines mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteter Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 5e mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2 ml Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer (0.1 M, pH = 8.5) überschichtet. Nach Zugabe von 37 MBq Perhernat-Lösung gibt man 100 µl Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ × 2H₂O/1 ml 0.1 M HCl) zum Reaktionsansatz. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wascht diesen 3 x mit 5 ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.31 MBq Re-186.

Beispiel 5g

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid, Re-186-Komplex

5 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 5d) werden in 800 µl Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mg Dinatrium-L-Tartarat, 50 µl 0.1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5) werden 37 MBq Perhernat und 100 µl Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ × 2H₂O/1 ml 0.1 M HCl) hinzugefügt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch für 5 min auf 60°C. Die so präparierte Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids kann direkt zur Markierung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 5h

Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Re-186-Komplex des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

In 900 µl der unter Beispiel 5 g hergestellten Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids wird ein Wiktor-Stent (22,99 mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15 min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3 x mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1,13 MBq Re-186.

5

10

Beispiel 6

Y-90-Direktmarkierung eines Wiktor-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,85 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2 ml gesättigter Natriumoxalat-Lösung überschichtet. Man setzt 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung hinzu und erhitzt für 30 min auf 60°C. Anschließend wird der Stent entnommen und 3 x mit 5 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0,88 MBq Y-90.

15

20

Beispiel 7

Anwendung von Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat zur Beschichtung von Stents

Beispiel 7a

Herstellung von Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat

25

30

17,5 g Decansäuremethylester wird in 1 l absolutem Ethanol gelöst und mit 350 ml Hydrazinhydrat versetzt. 3 h wird am Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf ca. 300 ml eingeengt und stehen gelassen, bis das Produkt auskristallisiert ist. Nach Abfiltration und Trocknung erhält man 16,6 g (= 94% d. Th.) Decansäurehydrazid.

Elementaranalyse:	C	H	N	O	
berechnet:	64,5%	11,9%	15,0%	8,6%	35
gefunden:	65,4%	11,9%	14,5%		

3,6 g Diethylenetriamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden in 500 ml DMF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 4,2 ml Triethylamin und 3,7 g Decansäurehydrazid versetzt. 24 h wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend ungelöste Bestandteile abfiltriert. Die Lösung wird eingeengt und der olige Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen. Nach Zusetzen von 500 ml Hexan und Nachröhren fällt das Produkt kristallin aus. Man erhält nach Trocknung 7,2 g (= 95% d. Th.) Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat.

40

45

Beispiel 7b

Beschichtung von Strecker-Stents mit Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat

2 mg Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 ml Hexan gefüllt. In diese Suspension wird ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS-5/4, Boston Scientific) getaut und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

50

55

Beispiel 7c

Markierung von mit Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat beschichteten Strecker-Stents

Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine kommerziell erworbene Lösung des radioaktiven Metallisotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) getaut und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Anschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,3 MBq Restaktivität auf dem Stent.

60

Beispiel 7d

Beschichtung von Strecker-Stents mit markierten Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat

65

2 mg Bisdecyloylhydrazino-diethylenetriamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und mit einer kommerziell erworbenen Lösung des radioaktiven Metallisotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) markiert. In diese Lösung wird ein ein

DE 197 24 230 C 1

0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend lösliche Aktivität durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

5

Beispiel 8

Anwendung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether zur Beschichtung von Stents

10

Herstellung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether:

50 g Aminoethyl-polycarbonylglykol-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5000 wird mit 3,6 g N-Benzylloxycarbonyl-glycylglycin-N-hydroxysuccinimidester (Z-Gly-Gly-Osu) in 100 ml DMF 24 h bei Raumtemperatur gerüttelt. Die Lösung wird eingeeignet und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

15 Der Rückstand wird in einer Mischung aus Methanol/Wasser 1 : 1 gelöst, mit 2 g Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (Druck 1 bar) hydriert, bis ca. 230 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die verbleibende Mischung nach Einengung über eine Gelfiltration gereinigt. Man erhält nach Trocknung 49 g (= 96% d. Th.) Glycyl-glycyl-amidoethyl-PEG-methylether.

Dieses Produkt wird in 100 ml DMF gelöst und mit 2,2 g S-Acetyl-thioglykolsäure-N-hydroxysuccinimidester über 20 24 h bei Raumtemperatur vorverarbeitet. Anschließend wird die Mischung mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung versetzt und 2 Stunden nachgerüttelt. Das Produkt wird mit wässriger 6 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert und eingeeignet. Die Reinigung erfolgt über eine Gelfiltrationsäule. Man erhält 42 g (= 85% d. Th.) Thioacetyl-glycyl-glycyl-amidoethyl-polyethylen-glykol-methylester.

25

Beispiel 8b

Beschichtung von Strecker-Stents mit Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether und anschließende radioaktive Markierung

30 a) 2 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 2 ml Methanol gelöst, unter Zusatz von 1 ml Hexan ausgefällt, in diese Suspension ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

35 Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine Lösung des radioaktiven Metallisotops ($Tc-99m$, Re-186) bestehend aus 5 ml der Lösung ($Tc-99m$ aus dem Generator, Re-186 künstlich erworben, enthielt ca. 3 MBq Aktivität), 200 μ l Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 , 0,5 mol/l, pH 8,5), 50 μ l einer 0,15 molaren Dinatriumtartralösung sowie 2,5 μ l einer 0,2 molaren $SnCl_2$ -Lösung getaucht und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Abschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

40

Beispiel 8c

Beschichtung von Strecker-Stents mit radioaktiv markierten Thioacetyl-Gly-Glyamidoethyl-PEG-methylether

45 0,5 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 300 μ l Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 , 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und 50 μ l einer 0,15 molaren Dinatriumtartralösung sowie 2,5 μ l einer 0,2 molaren $SnCl_2$ -Lösung zugegeben. Die Mischung wurde mit einer Perchnetatlösung (2 MBq) aus einem $Tc-99m$ -Generator versetzt und 15 min bei 60°C inkubiert. Analog konnte eine Lösung von mit Re-186 markierten Polyethylenglykolen hergestellt werden.

50 Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde in diese Lösung getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde mehrmals nacheinander wiederholt, bis die anhaftende Aktivität 0,3 MBq erreicht hatte. Danach wurde 2 mal für 60 Minuten in physiologischer Saline gewaschen. Es verblieb eine Restaktivität von 100 KBq.

55

Beispiel 9

Beschichtung von Strecker-Stents mit $Tc-99m$ -Asp-Gly-Gly-Cys-Phe-(Dr-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp

0,5 mg des in analog zu Barany und Marrfield, *The Peptides; Analysis, Biology*, Academic Press, New York, 1990; 60 Stewart and Young, Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., Pierce Chemical Co. Rockford, IL, 1984 hergestellten Asp-Gly-Gly-Cys-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp werden in 300 ml Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 , 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und mit 50 μ l einer 0,15 molaren Dinatrium-1,1tartralösung, 2,5 μ l einer 0,2 molaren $Zn^{2+}(II)$ chlorid-Dihydrat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Perchnetatlösung (50 mCi = 1,85 GBq) aus einem $Mg-99/Tc-99m$ -Generator versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.

65 Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde fünfmal nacheinander für je 15 min in der $Tc-99m$ -Peptidlösung inkubiert. Nach jeder Inkubation wurde die am Stent haftende Aktivität mit Hilfe eines handelsüblichen Gammazählers bestimmt. Wie die Abbildung zeigt, verblieb bereits nach einmaliger Inkubation eine Aktivität von 230 μ Ci auf dem Strecker-Stent.

DE 197 24 230 C 1

Die Wiederholungen dieser Inkubation führt zu keiner wesentlich höheren auf den Stent verbleibenden Aktivität. Anschließend wurde der mit den Tc-99m-Peptidlösung beschichtete Stent viermal für je eine Minute und zweimal für 60 min in physiologischer Saline gewaschen. Nach der ersten Spülung verblieben noch 81 µCi auf dem Stent. Die weiteren Spülvorgänge führten zu keiner signifikanten Verringerung der auf dem Stent gebundene Aktivität.

5

Beispiel 10

Tc-99m-Beschichtung von Strecker-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,92 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,56 ml Natriumpertechnetat-Lösung (911,5 MBq) überschichtet. Man gibt 256 µl Zinn(II)-chloridlösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert anschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 × für 15 min mit 2,56 ml 0,9%iger Natrumschlüssig-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,56 ml 0,9%iger Natrumschlüssig-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,9 MBq-Tc-99m/22,92 mg (≈ 159,5 µCi/22,92 mg ≈ 6,9 µCi/1 mg).

10

15

Beispiel 11

Re-186-Beschichtung von Wiktor-Stents

20

Ein Wiktor-Stent (22,31 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,5 ml Natriumpertechnetat-Lösung (884,1 MBq) überschichtet. Man gibt 249 µl Zinn(II)-chloridlösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert anschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 × für 15 min mit 2,5 ml 0,9%iger Natrumschlüssig-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,5 ml 0,9%iger Natrumschlüssig-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,2 MBq-Re-186/22,31 mg (≈ 140,5 µCi/22,31 mg ≈ 6,3 µCi/1 mg).

25

Beispiel 12

30

Applikation eines mit Tc-99m beschichteten Wiktor-Stents in der abdominalen Aorta von Kaninchen

Der Wiktor-Stent (Modell 6570, Medtronic) wurde wie in Beispiel 10 beschrieben, mit Tc-99m beschichtet. Einem narkotisierten (Rompun/Ketavet 1 : 2) weißen Neuseeländer Kaninchen (3,2 kg Körpergewicht) wurde die A-femoralis freigelegt. Über eine 5 i.v.-Schleuse wurde der markierte Wiktor-Stent in das Gefäß eingeführt und durch Inflation des Ballonkatheters in der infrarenalen Aorta fixiert. Anschließend wurde der Katheter entfernt und sowohl die A. femoralis als auch die Wunde vernäht. Über einen Zeitraum von 8 h nach Applikation des Stents wurden Ganzkörperzintigramme mit Hilfe einer handelsüblichen Gammakamera angefertigt. Aktivität konnte nur im Bereich des sich in der infrarenalen Aorta des Tieres befindlichen Stents lokalisiert werden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde keine detektierbare Aktivität vom Stent abgespult. Nach 8 h wurde das Kaninchen getötet, der Stent entnommen und die Aktivität im Gammazähl器 gemessen. Die am Stent haftende Aktivität war genauso hoch wie zu Versuchsbeginn.

35

40

Beispiel 13a

45

Zementierung eines Strecker-Stents mit Gold

50

Ein Strecker-Stent (ca. 200 mg) wird in einem Zementationsgefäß mit Gold beschichtet (2 Minuten 30 mg Gold(III)-chlorid in 30 ml 5%iger aqu. Salzsäure). Der so erhaltene Stent wird 3 mal mit 10%iger aqu. Salpetersäure und 2 mal mit Wasser gewaschen. Anschließend 2 mal mit Acetonitril und getrocknet.

55

Beispiel 13b

60

Anknüpfung von 11-Amino-undecyl-1-thiol an die Oberfläche

65

500 mg 11-Aminoundecyl-1-thiol werden in einer Lösung bestehend aus 10 ml 7,5%iger aqu. Salpetersäure/5 ml Tetrahydrofuran/3 ml 1,2-Dichlormethan gelöst. In diese Lösung taucht man den aus Beispiel 13a hergestellten Strecker-Stent unter Schutzgas (im Ultraschall-Bad/37°C). Man beschält ca. 15 Minuten. Der Stent wird 3 mal mit Ethanol gewaschen, anschließend 2 mal mit Acetonitril.

Beispiel 13c

60

Kupplung mit DTPA-Bis-Anhydrid

65

Der in Beispiel 13b beschriebene Stent wird in eine 7,5%ige aqu. Natriumcarbonat-Lösung getaucht und unter Röhren wird bei 0°C 500 mg DTPA-Bis-Anhydrid in 5 Portionen zu je 100 mg zugesetzt. Man röhrt 10 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit 5%iger aqu. Salzsäure, anschließend 3 mal mit Wasser und 2 mal mit Acetonitril gewaschen.

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 13d

Indium-111-Markierung des DTPA-Amid derivatisierten Stents

5 Der in Beispiel 13c beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5,5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,8 MBq) zugegeben. Man führt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 3 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 2 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigt eine Radioaktivitätsmenge von 1,2 MBq.

10

Beispiel 14a

Kupplung von DOTA an den Stent von Beispiel 13b

Man taucht den aus Beispiel 13b erhaltenen Stent in eine Lösung aus Phosphatpuffer (0,1 mol/l, pH 7,4) und setzt 15 150 mg 1,4,7,10-tetra(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DOTA) zu. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 200 ng N-Hydroxysulfosuccinimid (Sulfo-NHS) und 200 ng 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid HCl (EDC) zu. Man führt 30 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit Wasser, 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

20

Beispiel 14b

Markierung mit In-111

Der in Beispiel 14a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-25 111-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,3 MBq) zugesetzt. Man erwärmt 30 Minuten auf 50°C. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,45 MBq.

30

Beispiel 15a

Kupplung von 4-Isothiocyanato-benzyl-DTPA an den Stent aus Beispiel 13b

Ein wie in Beispiel 13b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Isothiocyanato-benzyl-DTPA (Gansow, O, WO 91/14459) zugegeben. Man führt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

Beispiel 15b

Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 15a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,5 MBq) zugesetzt. Man führt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der 45 Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 16a

Kupplung von 4-Isothiocyanato-benzyl-DOTA an den Stent aus Beispiel 13b

50

Ein wie in Beispiel 13b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Isothiocyanato-benzyl-DOTA (Gansow, O, US 4,923,985) zugegeben. Man führt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

55

Beispiel 16b

Markierung mit Cu-67

60 Der in Beispiel 16a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 28,6 MBq) zugesetzt. Man führt 15 Minuten bei 40°C. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

65

DE 197 24 230 C 1

Beispiel 17a

Bisamid von Cystamin mit DTPA

10 g (28 mmol) DTPA-Bis-Anhydrid werden in 100 ml Dimethylsulfoxid suspendiert. Man kühlt auf 0°C und setzt 5.7 g (56 mmol) Triethylamin zu. Anschließend gibt man, 1.58 g (7 mmol) Cystamin Dihydrochlorid zu und röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man setzt 20 ml Ameisensäure und 1000 ml Diethylether zu. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an RP18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Acetonitril/THF/Wasser). Das nach Eindampfen der Hauptfraktionen erhaltenen Produkt wird aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.96 g (31% der Theorie bezogen auf Cystamin) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes.

5

Wassergehalt: 6,8%

10

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,57; H 6,03; N 12,41; S 7,10;

gef.: C 42,39; H 5,97; N 12,53; S 7,03.

15

Beispiel 17b

Kupplung von DTPA-Cysteaminamid an einen Gold-zementierten Strecker-Stent (13a)

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg der Titelverbindung aus Beispiel 126a und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

20

Beispiel 17c

25

Markierung mit In-111

Der in Beispiel 17b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,7 MBq) zugesetzt. Man röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,11 MBq.

30

Beispiel 18

35

Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 17b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,2 MBq) zugesetzt. Man röhrt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,97 MBq.

40

Beispiel 19a

Kupplung von N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin an einen Gold-zementierten Strecker-Stent

45

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin (hergestellt nach WO 96/11918, Beispiel 27) und legt eine Spannung von 3,5 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

50

Beispiel 19b

55

Markierung mit Re-186

Der in Beispiel 19a beschriebene Stent wird in eine Lösung bestehend aus 30 ml Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5 und 100 mg Zinn(II)-chlorid) eingetaucht und Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,3 MBq) zugesetzt. Man röhrt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,44 MBq.

60

Beispiel 20

Markierung eines Gold-zementierten Stents mit In-111 unter *in situ*-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 17a mittels elektrochemischer Reduktion

65

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) fixiert und eine Lösung von

DE 197 24 230 C 1

Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 17a, In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,6 MBq) und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

5

Beispiel 21

Markierung eines Gold-zementierten Stents mit Cu-67 unter in situ-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 17a elektrochemischer Reduktion

10

Der in Beispiel 13a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Zitronensäure-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 17a, Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 36,7 MBq) und legt eine Spannung von 1,8 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3%iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

15

Beispiel 22

Markierung mit S-35

20

Ein nach 13a hergestellter Stent wird in eine Lösung aus 5%iger wässriger Salzsäure gestellt und eine Lösung von S-35-Cystein (Anfangsaktivität 37,5 MBq) hinzugefügt. Man röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Es wird eine Radioaktivitätsmenge von 1,35 MBq gemessen.

25

Bezugszichenliste

- 1 Deckel
- 2 Septum (Spülflüssigkeit)
- 3 Septum (Aktiv-Lösung)
- 30 4 Zelle (Teflon oder Glas)
- 5 Stent
- 6 Lösung
- 7 (+) Pt-Anode, Ringanode
- 8 Magnetführstäbchen
- 35 9 () Pt-Kathode
- 10 Absperrventil
- 11 2-Wege-Venitil

Zugabe der Lösungen: Injektionsspritze oder Dosierpumpe
40 Bei Zugabe mit der Injektionspritze: Septa in den Deckel setzen.
Wird bei erhöhter Temperatur elektrolysiert, ist die Lösung vorgewärmte.

Patientansprüche

45

1. Radioaktiver Stent mit einem nichtradioaktiven Stentgrundkörper, der an seiner Oberfläche mit einem radioaktiven Isotop beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Stentgrundkörper zur Fixierung des radioaktiven Isotops ein Halftermittler angeordnet ist.

50

2. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop ein Isotop der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Ig, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Prm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Sm, Tb, Te oder Y ist.

3. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftvermittler aus einem Peptid, einem Fett oder aus Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner besteht.

4. Radioaktiver Stent gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftvermittler aus einem komplexbindenden Peptid oder einem komplexbildenden Fett besteht.

55

5. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein radioaktives Isotop mit einem Halftermittler bei 0°/100°C umgesetzt wird und ein nichtradioaktiver Stent anschließend mit dem radioaktiv markierten Halftermittler bei 0°/100°C beschichtet wird.

6. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent mit dem Halftermittler bei 0°/100°C beschichtet wird und anschließend bei 0–100°C mit einer Lösung des radioaktiven Isotops versetzt wird.

60

7. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent mit Gold beschichtet wird und anschließend bei 0–100°C mit einer Lösung einer ³⁵S-markierten Thiolverbindung versetzt wird.

8. Verwendung von Stents gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Implantates zur Prophylaxe von Restenosen.

65

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Galvanisierzelle (Abb. 1)